

PCT

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL
Oficina Internacional



SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

<p>(51) Clasificación Internacional de Patentes ⁷ : C08F 6/00, 6/08, 8/12, 118/08, 218/08, C08J 3/12, A61K 47/32</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Número de publicación internacional: WO 00/04060 (43) Fecha de publicación internacional: 27 de Enero de 2000 (27.01.00)</p>
<p>(21) Solicitud internacional: PCT/CU99/00002 (22) Fecha de la presentación internacional: 19 de Julio de 1999 (19.07.99) (30) Datos relativos a la prioridad: 100/98 17 de Julio de 1998 (17.07.98) CU (71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CNIC) [CU/CU]; Avenida 25 #15202 Esq. a 158, Cubanacán, Playa, Ciudad de la Habana 12100 (CU). (72) Inventores; e (75) Inventores/solicitantes (sólo US): SUZARTE PAZ, Alberto Guillermo [CU/CU]; Calle Duany No. 3 e/ Calzada de Managua y Rosell, Mantilla, Arroyo Naranjo, Ciudad de la Habana 13800 (CU). ECHEVERRIA PEREZ, Mayda Luisa [CU/CU]; Avenida 23ª No. 23020 Apto. 47 e/ 230 y 234, San Agustín, La Lisa, Ciudad de la Habana 13600 (CU). IGLESIAS RODRIGUEZ, Gerardo [CU/CU]; Calle C No. 709 e/ 29 y Zapata, Vedado, Ciudad de la Habana 10400 (CU). DIAZ AGUILA, Elsa Eneida [CU/CU]; Avenida 29 No. 23814 Apto. 40 e/ 238 y 240, San Agustín, La Lisa, Ciudad de la Habana 13600 (CU). JORDAN MARTINEZ,</p>		<p>Guillermo [CU/CU]; Calle 94 No. 5113 e/ 51 y 51ª, Marianao, Ciudad de la Habana 11400 (CU). (74) Mandatario: RODRIGUEZ SARRAFF, Annia Susana; Claim Consultores de Marcas y Patentes, Calle 14 N. 308 e/ 3ra y 5ta avenida, Miramar Playa, Ciudad de la Habana 11300 (CU). (81) Estados designados: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publicada <i>Con informe de búsqueda internacional. Antes de la expiración del plazo previsto para la modificación de las reivindicaciones, será publicada nuevamente si se reciben modificaciones.</i></p>
<p>(54) Title: PROCESS FOR OBTAINING POLYMERS DERIVED FROM VINYL ACETATE, AND USES THEREOF (54) Título: PROCEDIMIENTOS PARA LA OBTENCION DE POLIMEROS DERIVADOS DEL ACETATO DE VINILO Y SUS USOS (57) Abstract Process for obtaining polyvinyl acetate (Mw = 10 000–40 000 daltons) and copolymers of Vac–VA with a molar content of monomer units of vinyl alcohol lower than 30 %, high purity and innocuous by oral administration and utilization of the same as agglutinating agents and exclusive or fundamental constituents of matrices which control the release of active principles in tablets and pellets. The PVAc and the copolymers can be transformed into powders and granules as a base with acceptable stability during its shelf life. (57) Resumen Procedimientos de obtención de polivinilacetato (Mw= 10000–40000 daltons) y copolímeros de Vac–Va con contenido molar de unidades monoméricas de alcohol vínlico menor que 30 %, con alta pureza e inocuo por ingestión oral, y empleo de los mismos como aglutinantes en y como constituyentes exclusivos o fundamentales de matrices controladoras de la entrega de principios activos en comprimidos y pellets. El PVAc y los copolímeros pueden ser transformados en polvos y granulados base con aceptable estabilidad en su almacenamiento.</p>		

UNICAMENTE PARA INFORMACION

Códigos utilizados para identificar a los Estados parte en el PCT en las páginas de portada de los folletos en los cuales se publican las solicitudes internacionales en el marco del PCT.

AL	Albania	ES	España	LS	Lesotho	SI	Eslovenia
AM	Armenia	FI	Finlandia	LT	Lituania	SK	Eslovaquia
AT	Austria	FR	Francia	LU	Luxemburgo	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabón	LV	Letonia	SZ	Swazilandia
AZ	Azerbaiyán	GB	Reino Unido	MC	Mónaco	TD	Chad
BA	Bosnia y Herzegovina	GE	Georgia	MD	República de Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tayikistán
BE	Bélgica	GN	Guinea	MK	Ex República Yugoslava de Macedonia	TM	Turkmenistán
BF	Burkina Faso	GR	Grecia	ML	Mali	TR	Turquía
BG	Bulgaria	HU	Hungría	MN	Mongolia	TT	Trinidad y Tabago
BJ	Benin	IE	Irlanda	MR	Mauritania	UA	Ucrania
BR	Brasil	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarús	IS	Islandia	MX	México	US	Estados Unidos de América
CA	Canadá	IT	Italia	NE	Níger	UZ	Uzbekistán
CF	República Centroafricana	JP	Japón	NL	Países Bajos	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Noruega	YU	Yugoslavia
CH	Suiza	KG	Kirguistán	NZ	Nueva Zelandia	ZW	Zimbabue
CI	Côte d'Ivoire	KP	República Popular Democrática de Corea	PL	Polonia		
CM	Camerún	KR	República de Corea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kazakstán	RO	Rumania		
CU	Cuba	LC	Santa Lucía	RU	Federación de Rusia		
CZ	República Checa	LI	Liechtenstein	SD	Sudán		
DE	Alemania	LK	Sri Lanka	SE	Suecia		
DK	Dinamarca	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estonia						

PROCEDIMIENTOS PARA LA OBTENCIÓN DE POLIMEROS DERIVADOS DEL ACETATO DE VINILO Y SUS USOS.

Sector Técnico

Esta invención está dirigida a la obtención de polimeros y al uso de estos
5 en la producción de formas sólidas orales tales como tabletas, pellets, pastillas,
que presenten, o no, acción terapéutica retardada, controlada o sostenida en
medicina humana o veterinaria. Igualmente se dirige a todos los posibles
campos de utilización en que a partir de formas sólidas un principio activo sea
entregado a un medio líquido acuoso con velocidad de liberación controlada.

10 En la práctica industrial internacional el uso de polímeros sintéticos en
calidad de aglutinantes en la producción de tabletas y otras formas sólidas ha
ganado amplia difusión, a causa de niveles de costos favorables y la alta
calidad de las producciones que con estos se obtienen, compitiendo
eficientemente con los polímeros naturales y semi-sintéticos. Ejemplo de esto
15 es el creciente empleo de polivinilpirrolidona.

Por otra parte actualmente existe en la literatura científica y de patentes
y en el mercado internacional de productos farmacéuticos numerosísimos
ejemplos de solución al problema de lograr que un fármaco, principio activo o
sustancia sea entregado con una velocidad tal que el organismo receptor
20 disponga de una cantidad adecuada por un tiempo más o menos prolongado
para un mejor efecto. Para lograr esto se ha hecho uso de varios principios,
tales como:

- Difusión controlada a través de matrices y membranas permeables.
- Formación lenta de un hidrogel a partir del agente ocluyente y difusión del
25 principio activo a través del gel.
- Difusión del principio activo a través de un orificio en una membrana
permeable al agua que recubre una tableta compuesta, con un núcleo de
muy alto contenido en principio activo(bomba osmótica).
- Erosión del agente fijante del fármaco o principio activo por lenta
30 disolución.
- Erosión del agente fijante mediante degradación química o biológica.
- Combinación de varios principios.

Innumerables sustancias han sido empleadas para estos fines, destacándose entre ellas los polímeros naturales y sintéticos.

El polivinilacetato y los copolímeros de acetato de vinilo - alcohol vinílico son polímeros sintéticos que presentan a priori algunas características
5 ventajosas que sustentan lo prospectivo de su uso en formulaciones sólidas farmacéuticas. Debe mencionarse entre estas características:

- La inocuidad que es de esperarse a partir de su estructura química.
- El relativo bajo costo de las materias primas
- La posibilidad de lograr desarrollar procesos de obtención sencillos.
- 10 - El hecho de tener estos polímeros una temperatura de transición vítrea cercana a los 40 ° C. Esto implica que si se les usa en la composición de tabletas el calor que se genera en la compresión es suficiente para que se alcance el estado plástico del material y pueda fluir por todos los intersticios, formando una matriz continua. De esta forma esta matriz se puede obtener
15 tanto por vía húmeda como por vía seca y puede ser continua aún cuando constituya una fracción muy minoritaria de la formulación.

Técnica Anterior

En literatura científico-técnica y de patentes se encuentra un número considerable de trabajos en los que se propone el empleo del polivinilacetato en
20 determinadas formulaciones farmacéuticas individualizadas. Un uso mas generalizado se propone solo en conjunción con otros polímeros y excipientes. A continuación se relacionan algunas de estas citas:

- A) Tabletas de acción sostenida de teofilina con empleo de matriz de PVAc-PVP (Ortega A., Avenida M; Eur. Pat. Appl. E. P. 231862 (1987))
- 25 B) Microesferas de teofilina para la entrega sostenida del fármaco con empleo de PVAc (contenido de polímero 50-70 %) (Biswanath S.; Drug Development and Industrial Pharmacy, 17 (6) 893-900 (1991))
- C) Tabletas de paracetamol con uso de copolímeros de acetato de vinilo y vinil pirrolidona como aglutinante (Barlow Christopher S. African 73 03, 289
30 (1974) C. A. 88 15665)
- D) Fármacos para aplicaciones orales con acción retardada preparado por deposición de la droga sobre pellets de azúcar o almidón y subsecuente

recubrimiento con una membrana dializadora que contiene PVAc y etilcelulosa, (Fuelbecht W., Neitzger E.; Ger. Offen. 2010416 (1971), C.A. 75 144002).

E) Incorporación y liberación de teofilina en matrices en forma de granulados (no tabletas o pellets) de diferente tamaño de partículas , (Huang
5 Jin Din , Gan Tz Huang ; Tái.wanYao HsuehTsa Chi , 38 , (3) 160-165 (1986))

F) Medicamentos de depósito en forma de cápsula de uso oral en que se empleó polietilenglicol como portador, PVAc en etanol como formador de matriz esponjosa y agentes activos, todo en cápsulas de gelatina, (Scherer R.P. GmbH, Brit. 1242547 (1971); C.A. 75 121403)

10 G) Composiciones de recubrimientos para tabletas usando polietilenglicol, azúcar , PVAc y rellenos insolubles en agua , (Boehringer C.F.und Soehne GmbH ; Fr. 1588833; (Cl A61J), C.A. 73 123520)

H) Emulsiones de PVAc como portadoras en drogas de acción sostenida. (Takebe T., Maebutzu T, Ito K, Maekawa M; Jp 7312,069 (C1C08fA61K) 1973;
15 C.A. 80, 52394).

I) Preparación de cristales aglomerados para compresión directa y microencapsulación por la técnica de cristalización esférica con un sistema continuo empleando PVAc y etilcelulosa como polímeros de recubrimiento , (Niwa T., Takeuchi H., Hino T., Itoh A. Kawashima Y., Kiuchi K.;
20 Pharmaceutical Research (New York) 11(4): 478-484 (1994)) .

J) Films de entrega sostenida oral que contienen PVAc y PVP , (Kuroya Takamasa, Jpn Kokai Tokkyo Koho J.P. 01,268630 [89,2268,630] (1989).).

K) Films de hidroxipropilcelulosa-PVAc para la entrega controlada de fármacos, (. Borodkin S., Tucker F.E.; J. Pharm. Sci. 64 1289 (1975); J. Pharm.
25 Sci. 63 1359 (1974)) .

L) Entrega controlada de sulfato férrico mediante peletización y recubrimiento con PVAc, (Batra V. et al; J. Pharm. Sci., 83(5) p. 632 (1994)).

M) Sistema de dosificación oral múltiple capaz de flotar en jugo gástrico cuya capa externa contiene fundamentalmente PVAc y goma laca purificada,
30 (Ichikawa M., Watanobe S., Miyake Y.; J. Pharm. Sci. ,80 (11) 1062, (1991).)

N) Formulaciones farmacéuticas en forma de polvos, granulados y tabletas basadas en el uso de quitina con adición de polivinilacetato , (J.P. 62016413, 19870124) .

O) Granulado base (polvo base) para formulaciones farmacéuticas que
5 presenten acción sostenida, empleando dos polímeros; polímero A (hidroxipropilcelulosa o metilcelulosa o polivinilpirrolidona) y polímero B (etilcelulosa o un copolímero del ácido polimetacrílico o polivinilacetato), (J.P. 04074137 19920309)

P) Formulación para tabletas por compresión directa que contiene una
10 mezcla de polivinilpirrolidona y PVAc como aglutinantes y aerosil como lubricante, (Tawashi R. Pharm. Ind. 26, 10, 682 (1964), C.A. 62 5147.) .

Los usos de PVAc y de copolímeros de acetato de vinilo alcohol vinílico en las referencias presentadas pueden ser resumidos de la forma siguiente:

- Se ha propuesto el uso del PVAc en matrices controladoras y como
15 aglutinante en conjunción con otros polímeros que contribuyen también de forma sustancial a la acción controladora o aglutinante (referencias A, C, D, G, K, L, N, O, P).

- En la referencia B) el PVAc es usado como la única sustancia controladora en microesferas de teofilina que presentan un alto contenido de
20 polímero y por lo tanto deben ser mantenidas bajo condiciones secas y frescas pues de lo contrario se aglomerarían seguramente. De forma similar en la referencia E) se propone el uso de PVAc en granulados de teofilina con un contenido no tan alto de polímero. La compresión de los granulados no se propone en E).

25 - Otras referencias mencionan el uso de PVAc como material de recubrimiento, solo o en conjunción con otros polímeros, para tabletas, pellets o microesferas (referencias D , G , I , L) .

- La patente cubana No. 22199 (1993) , con título "Polímeros derivados del acetato de vinilo como aglutinantes y matrices poliméricas en
30 formulaciones orales de acción sostenida", reivindica el uso de PVAc con masas moleculares entre 10000 y 200000 daltons y contenido monomérico residual de menos de 10 ppm , así como de copolímeros de acetato de vinilo- alcohol

vinílico con menos de 50 % (molar) de unidades monoméricas de alcohol vinílico.

- Ninguna de las referencias discutidas menciona requerimientos de calidad del PVAc o de los copolímeros de acetato de vinilo- alcohol vinílico, en relación con su uso seguro en formulaciones farmacéuticas para uso humano.

Las regulaciones existentes en países importantes tales como Japón y Estados Unidos no autorizan el uso de polivinilacetato en drogas o alimentos destinados al consumo humano en los que el polímero deba ser ingerido. La Food and Drug Administration (FDA) y el Food Chemical Codex de los Estados Unidos autoriza solo el uso de PVAc con un cierto grado de pureza para uso en envases en contacto con los alimentos (F.C.C. (1981) Third Edition , Washington D.C. , National Academy Press , pag. 237) y como masticatorio en goma de mascar, siempre que presente una masa molecular promedio mayor de 2000 Daltons (F.D.A. 21 CFR Ch. (4-1-94 Edición), párrafo 172.615). En Japón el uso de PVAc esta autorizado tambien para goma de mascar y como material de recubrimiento en frutas y vegetales (The Japanese Standards for Food Additives , Sixth Edition , Japan Food Additive Association , 1994 , ps. 478, 649 and 653)

A pesar de existir como se ha discutido, numerosas referencias sobre las posibilidades de usar el polivinilacetato en formulaciones farmacéuticas este polímero prácticamente no es usado por la industria farmacéutica. Las razones fundamentales de esto son las siguientes:

- Por lo general los polímeros que se ofertan contienen un nivel relativamente elevado de impurezas, particularmente monómero residual (hasta 200 ppm o más) (U.C.C. (1989) Material safety data sheets for vinyl acetate polymers. Submission of data to C.T.F.A. Available upon request: Director Cosmetic Ingredient Review 1101 17th street N.W. Suite 110 Washington D.C. 20036). Se ha reportado y demostrado el carácter oncogénico del monómero por via inhalatoria, (Bogdanffy M. S. Y cols, " Fundamental and Applied Toxicology 23 , 215-229 (1994).) y se adjudicó tambien toxicidad al mismo por via oral en razón de los trabajos presentados por Lijinski (Lijinski W. ; Reuber M. D. "Chronic studies of Vinyl Acetate in Fisher Rats", Toxicol. Appl. Pharmacol. , 63 , 43-53 (1983)) . Con posterioridad ha sido demostrado

que el acetato de vinilo no presenta toxicidad cuando se administra por vía oral en niveles relativamente no elevados (Bogdanffy F.M.B., Casciere T.C., Fundamental and Applied Toxicology 23, 206-214 (1994).). A diferencia con los haluros de vinilo, en los que su metabolismo si transcurre con intermediarios epoxídicos, el VAc es descompuesto hidrolíticamente por el ácido estomacal y las esterases de la sangre, rápidamente para dar acetaldehído y ácido acético, sustancias presentes en el organismo y que a bajos niveles no son tóxicas (Kuykendall J.R., Bogdanffy M.S.; Carcinogenesis 1992. Nov. 13 (11) 2095-2100) (Kuykendall J.R., y cols; Toxicol. Appl. Pharmacol. 1993 Dec. 123(2) 283-92) .

-Los estudios realizados sobre toxicidad por vía oral han sido hasta ahora insuficientes y parciales, por cuanto se ha empleado en estos estudios PVAc impuro con monómero, espesante, tensoactivo y plastificante. Los efectos adversos encontrados en estos estudios han sido probadamente atribuidos por los autores a las impurezas acompañantes (Scherbak B. I. Y cols ; I.A.R.C. Vol. 19 pag. 351.. (1975)).(Scherbak B.I. ; Gig. Sanit. 4:99 (1977)) . Si bien a partir de la estructura química del PVAc y los copolímeros es de esperar su completa inocuidad cuando se administran por vía oral, es necesario demostrar esto. pues la información existente ha sido insuficiente (Final Report on the Safety Assessment of Polyvinyl Acetate , Journal of the American College of Toxicology Vol. 11 Number 4 1992 Mary Ann Liebert Inc. Publishers) .

- Se requiere el desarrollo de tecnologías de obtención sencillas y confiables que garanticen la obtención de polímeros de alta pureza y reproducible composición a bajos costos.

- Se requiere la comprensión profunda de los mecanismos que controlan la difusión en estos polímeros, a fin de afrontar la generalización de su uso en formulaciones farmacéuticas de acción controlada de fármacos de muy diversas propiedades y solubilidades.

Esencia de la Invención

Teniendo en cuenta los criterios anteriormente expuestos la esencia de la presente invención se basa en:

- Nuevo procedimiento de obtención de polivinilacetato de adecuada masa molecular promedio en peso entre 10000 y 40000 daltons y alta pureza con contenidos de monómero residual menor que 2 ppm y humedad inferior a 1,5% en peso y que se caracteriza por un procedimiento novedoso de purificación y secado del producto, cuya inocuidad por ingestión oral fue demostrada.
- Un procedimiento de obtención de copolímeros de acetato de vinilo-alcohol vinílico de composición prefijada mediante etanólisis alcalina del polivinilacetato de menos del 30% de los grupos acetato presentes en el polivinilacetato.
- Un procedimiento para la obtención de polivinilacetato y copolímeros de vinilacetato-alcohol vinílico de alto grado de pureza y sequedad, en forma de polvos de aceptable estabilidad física durante su almacenamiento a temperaturas ambientales e idóneos para uso en formulaciones farmacéuticas, caracterizado por una molida preliminar de los polímeros para dar un producto de grano grueso y una molida final conjunta de los mencionados polímeros con excipientes sólidos usuales en formulaciones farmacéuticas sólidas, preferentemente lactosa, de muy pequeño tamaño de partículas. Este procedimiento puede emplearse también en la preparación de polvos de polímero en mezcla con principios activos cristalinos de temperaturas de fusión mayores de 60 ° C.
- Empleo de polivinilacetato (masa molecular promedio en peso 10000-40000) como medio único o principal de aglutinación en la formulación de tabletas, pellets o pastillas de uso en medicina humana o veterinaria o en la agricultura en cantidades que constituyan entre 1% y 10 % en peso de la formulación.
- Empleo de polivinilacetato (masa molecular promedio en peso 10000-40000) y copolímeros de acetato de vinilo- alcohol vinílico de contenido molar de unidades monoméricas de alcohol vinílico entre 0 y 30 %, como medio único o principal tanto de aglutinación como de control de la velocidad de liberación de los principios activos, en la formulación de preparados de entrega retardada o sostenida de sustancias contenidas en

tabletas o pellets de uso en medicina humana o veterinaria y en la agricultura.

A continuación se describen los aspectos esenciales de la presente invención

5 **1 PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE POLIVINILACETATO DE ADECUADO PESO MOLECULAR Y PUREZA**

El procedimiento se caracteriza por las siguientes etapas:

10 1.1 Obtención de polivinilacetato por polimerización radicalica del acetato de vinilo en suspensión o en solución con empleo de peróxido de benzoilo como iniciador, efectuándose la reacción de polimerización en medio alcohólico, preferiblemente en medio etanólico, de modo que el solvente actúe como agente de transferencia de cadenas lo que resulta un control de la masa molecular promedio en peso (Mw) que limita a esta a valores entre 10000 y 40000 daltons. La temperatura de reacción se mantiene a un valor constante
15 entre 55 y 90 ° C y los tiempos de reacción oscilan entre 5 y 9 horas en dependencia de la temperatura y las concentraciones de monómero e iniciador.

1.2- Purificación del polímero, mediante la adición a la disolución resultante de la reacción de un volumen adecuado de agua, manteniendo la
20 mezcla caliente y agitada mecánicamente o mediante la adición de la disolución resultante de la polimerización a un volumen adecuado de agua caliente (> 80 ° C), agitada mecánicamente. Gracias a la agitación y la elevada la temperatura del agua (mantenidas durante un tiempo que depende de la instalación empleada) tiene lugar, la separación del solvente por
25 evaporación o arrastre por vapor, la descomposición del iniciador remanente, la disolución de la mayor parte del ácido benzoico resultante en el agua, así como la eliminación de la mayoría del monómero residual al pasar éste al agua y evaporarse a continuación junto con el solvente y los vapores de agua. Finalmente se hace pasar opcionalmente una corriente de aire purificado por el
30 seno del líquido en agitación y con mantenimiento de una temperatura elevada (80- 100 °C), con vistas a eliminar los restos del monómero residual. A continuación se separa el agua caliente remanente (por lo general más de la

mitad de la añadida inicialmente), contentiva de la mayoría del ácido benzoico producto de la descomposición del iniciador. Debe añadirse que cualquier remanente a nivel de trazas que quedara de estos dos compuestos en el producto final no podría originar preocupaciones. Ambos productos son
5 considerados aditivos alimentarios seguros por la FDA de E.E.U.U. y no están sometidos a otra limitación que las de las usuales "Buenas Prácticas de Producción" (F.D.A.: 21 CFR Part 184 Subpart B; 21 CFR184 1157; 21 CFR paragraph. 184.1021), (The Food Chemical Codex, 3rd Edition 1981 p. 35) .

El polímero contenido en una masa semisólida, con un contenido de
10 agua aproximado de 30 % en peso, es calentado, a una temperatura entre 80 y 140 °C sometido a una agitación lenta y vacío (0.02-13 kPa) hasta lograr que quede con un contenido de humedad inferior al 1,5 % en peso y un contenido de monómero residual menor de 2 ppm. El polímero así purificado se extrae del equipo en estado de fusión pudiendo ser a continuación disuelto en un
15 solvente adecuado (preferentemente acetona o etanol) o enfriado y molido en dependencia del uso que se le dé posteriormente.

Esta tecnología mostró eficiencia en la eliminación de monómero residual y de humedad. Los remanentes de monómero residual deben ser eliminados no solo desde el punto de vista toxicológico sino también para evitar interacciones
20 indeseables con los muchos posibles fármacos, principios activos y demás excipientes de las formulaciones farmacéuticas. Por otra parte si el contenido residual de agua es superior al límite fijado el polímero no podría ser sometido a molinado, pues mostraría propiedades plásticas. La vía descrita para la purificación y secado es tecnológicamente la más eficiente y sencilla. La
25 realización del secado por ejemplo en forma estática en estufas de vacío es muy lenta y requiere de equipos voluminosos y costosos. Esto está determinado por el hecho de que el espesor de la capa de polímero en las bandejas debe ser pequeño, pues de lo contrario el polímero húmedo desbordaría las bandejas al hicharse al inicio del secado y por otra parte el término del secado se dilataría
30 por muchas horas o días.

El procedimiento que se propone tiene sin embargo sus limitantes, pues agitar la masa fundida de polímero requiere de altas energías por ser muy

viscosa, sobre todo en estado de casi sequedad (Ver FIG. 1). Para la determinación de la viscosidad se empleó un viscosímetro rotatorio RHEOTEST 2, de fabricación alemana, utilizando el dispositivo de cilindros.

Se puede observar un comportamiento de viscosidad estructural en las muestras que contienen agua (ver FIG. 2) Para el polímero seco este comportamiento no resulta evidente (ver FIG. 3).

Lo anterior implica que aún bajo régimen de agitación la viscosidad crece a valores muy altos cuando el polímero se acerca a la condición de pureza y sequedad. El aumento de la temperatura puede determinar una disminución sustancial del valor de la viscosidad. Se observa para la dependencia del logaritmo de la viscosidad de PVAc de $M_w=27500$ vs el inverso de la temperatura un perfecto ajuste al comportamiento lineal ($r=0.999$). La energía de activación del flujo viscoso y el factor preexponencial fueron calculados para el rango de temperatura de 100 a 125 °C, siendo los resultados los siguientes:

$$\eta = K e^{-E/RT}$$

$$K = 21.19589$$

$$E = 106693 \text{ J}$$

La estabilidad del polímero establece sin embargo un límite al aumento de la temperatura. El estudio de la estabilidad térmica de las muestras se efectuó mediante la termólisis de las mismas en un espectrómetro de masas con temperatura programable (8°, 16°, y 32°C/min). Los vapores de descomposición de las muestras fueron conducidos a la cámara de ionización del equipo y se registró tanto el termograma correspondiente a la corriente iónica total como el correspondiente a la corriente iónica debida al ion $M/Z=60$ (ácido acético). En diferentes momentos del experimento se registraron los espectros de masas de los vapores que en esos momentos llegaban a la cámara de ionización.

Los termogramas obtenidos para la termólisis del PVAc seco a dos velocidades de calentamiento (16 °C/min y 32 °C/min, respectivamente) muestran que a temperaturas inferiores a 120 °C la descomposición del PVAc es completamente despreciable. Los espectros de masas obtenidos en esta zona de temperatura no muestran producto alguno de descomposición y solo

denotan la existencia de ácido benzoico (proveniente del iniciador usado en la polimerización) presente como trazas y que se desorbe parcialmente por efecto de alto vacío. Esta impureza es totalmente desorbida a temperaturas entre 120 y 130 ° C. a las que comienza una lenta degradación del polímero con
5 formación fundamentalmente de ácido acético.

En la figura 6 se muestra el termograma obtenido para la termólisis de PVAc con 2% de agua ocluida (velocidad de calentamiento 8° C / min.). Se observa que la presencia de agua ocluida no provoca una degradación por hidrólisis a temperaturas inferiores a 120 ° C, denotando los espectros de
10 masas en la zona de hasta 120 ° C sólo la presencia de trazas de ácido benzoico

Puesto que la viscosidad depende directamente del peso molecular y no puede ser disminuida por aumento de temperatura por encima de 130-140° C, se hace necesario que el polímero tenga una masa molecular que permita su
15 fácil purificación y secado. Desde el punto de vista práctico el límite de masa molecular promedio en peso es de 40000 daltons. Por otra parte ha quedado demostrado que los polímeros con Mw mayor que 10000 y menor que 40000 son perfectamente idóneos para los fines de aglutinar y controlar la entrega de sustancias ocluidas.

20 Los polímeros obtenidos mediante el procedimiento descrito cumplen con las siguientes especificaciones

Monómero residual: < 2 ppm en peso, (son alcanzables niveles de <0,5ppm).

Acidez total referida a ácido acético: <0.5% en peso (fundamentalmente
25 ácido benzoico.)

Agua: < 1,5 % en peso

Peróxidos: 0,0 %

30

Temperatura de transición vítrea: 35-39° C.

El polivinilacetato obtenido por el proceso descrito presenta especificaciones en general de similar rigor y en el caso del monómero residual de superior rigor que los requerimientos establecidos por la FDA el y Food Chemical Codex norteamericanos para uso de este polímero en envases y recubrimientos en contacto con alimentos acuosos y grasos y como masticatorio en goma de mascar. Para el último de los usos mencionados se especifica que el polímero debe tener una masa molecular mayor de 2000 sin precisarse un valor límite del contenido de acetato de vinilo. Igual comparación puede hacerse con el polivinilacetato autorizado en Japón como aditivo alimentario de uso en goma de mascar y en recubrimientos de frutas y vegetales.

La toxicidad del polivinilacetato obtenido por el proceso que se describe fue objeto de los siguientes estudios:

- Ensayo de citotoxicidad empleando el test de hepatocitos aislados de ratas
- La ejecución de este test mostró que el PVAc a las dosis de 5 y 10 mg no presenta efecto citotóxico. Estudio de toxicidad aguda y crónica (uno tres y seis meses) por vía oral en ratas Sprague Dawley.

Se realizaron los siguientes estudios:

-estudio a dosis única: Se emplearon tres hembras y tres machos en cada nivel de dosis establecido que fueron: 250, 2000, 5000 y 10000 mg/kg de peso corporal, de la sustancia de ensayo (incorporada a pellets de pienso consumidos totalmente por las ratas)

-estudio a dosis repetida hasta un mes : Se realizó una distribución de 40 animales por cada grupo (20 hembras y 20 machos); tres grupos correspondientes a la sustancia en estudio y otro correspondiente al grupo control. Las dosis empleadas fueron: 100, 750 y 2500 mg/kg de peso corporal

-estudio a dosis repetida hasta tres y seis meses: Se emplearon en el estudio hasta 3 meses 30 animales por cada nivel de dosis (15 hembras y 15 machos) e igual número para el grupo control con niveles de dosis de 125, 250 y 2500 mg/Kg de peso corporal para los animales de experimentación. Para el estudio hasta 6 meses se utilizaron niveles de dosis de 125, 250 y 2500 mg/kg

de peso corporal y 20 animales por cada grupo (10 hembras y 10 machos), estableciéndose tres grupos de ensayo, un grupo control y un grupo centinela.

Se utilizaron para estos estudios ratas Sprague Dawley de ambos sexos. La administración de la sustancia de estudio se efectuó mediante pellets de pienso que la tenían incorporada. Después de haber sido completamente consumidos los referidos pellets, se procedía a suministrar a los animales pienso normal ad libitum.

Se evaluaron los siguientes parámetros:

- Determinaciones hematológicas.
- 10 -Determinaciones bioquímicas
- Determinación de acetaldehído en sangre

Se realizaron los siguientes estudios:

- Estudios histopatológicos
- Estudios microbiológicos.
- 15 -Examen clínico
- Estudio estructural por miocroscopía electrónica del intestino grueso y delgado (10 animales, 5 controles y 5 tratados al término del estudio de seis meses de duración).

Los resultados de los estudios anteriormente mencionados, demostraron, que el PVAc obtenido por el proceso que se describe no es citotóxico y que no existen signos y síntomas de toxicidad que se puedan hacer dependientes de la administración del PVAc por vía oral en estudios de Dosis Unica y de Dosis Repetida de 30, 90 y 180 días. Estos resultados se complementan con el resultado de estudios de citotoxicidad y genotoxicidad referidos en la literatura científica (Ishidate M.J. Jr. et al. "Primary mutagenicity screening of food additive currently used in Japan" Food Chem. Toxicol. 22(8):623-636 (1984)). Se puede concluir por tanto que este polímero es inocuo cuando se administra oralmente.

2 NUEVO PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE COPOLIMEROS DE ACETATO DE VINILO-ALCOHOL VINILICO CON MENOS DE 30 % MOLAR DE UNIDADES DE ALCOHOL VINÍLICO

1. A partir del polivinilacetato obtenido mediante procedimiento de la presente
5 invención se pueden obtener copolímeros de acetato de vinilo-alcohol vinilico con un contenido de unidades monoméricas de alcohol vinílico entre 0 y 30 % molar, por diferentes vías. La reacción de transesterificación en etanol, utilizando un catalizador alcalino representa la mejor opción para obtener copolímeros con cierto carácter de bloque. Se conoce que la presencia de
10 agua en este tipo de reacción ejerce un control sobre la profundidad de la alcoholólisis. La adición de cantidades controladas de agua (en rango entre 2 y 20 % basadas en la concentración del PVAc), a soluciones de PVAc en metanol que contienen NaOH, permiten a temperaturas de reacción entre 10 y 40 °C, el control de la alcoholólisis/hidrólisis en el rango entre 93 y 75 % de
15 contenido molar de unidades monoméricas de alcohol vinílico (Dimonie M y cols; Rom. 58,176 (Cl. C08F 27/ 16), 25 Mar. 1975; Appl. 67,621 12 Jul. 1971)

El procedimiento que se propone se caracteriza por ser utilizar un alcohol como solvente y por el establecimiento de una proporción de las
20 cantidades iniciales de polivinilacetato/hidróxido de sodio /solvente y la adición de agua a la mezcla inicial de reacción en cantidades entre 4 y 25 % del disolvente presente para dar los copolímeros deseados sin que sea necesario detener la reacción en ningún momento de la misma, concluyéndose en un tiempo menor a 30 minutos. La relación másica entre PVAc/alcohol/NaOH
25 debe mantenerse en el rango de 50-80 / 130-170 / 1. El procedimiento se caracteriza por la mezcla instantánea con fuerte agitación, de dos soluciones, ambas a la misma temperatura en el rango entre 20 y 40 °C, una de ellas constituida por una disolución de PVAc en alcohol con 0 a 7 % de agua y la otra por una disolución de NaOH en el alcohol con adición de una cantidad de
30 agua que sumada a la cantidad de agua presente en la otra solución alcance el valor deseado para el control de la composición de unidades monoméricas del copolímero producto de la reacción

3 PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE POLIVINILACETATO Y COPOLIMEROS DE ACETATO DE VINILO- ALCOHOL VINILICO EN FORMA DE POLVO SUFICIENTEMENTE ESTABLE AL ALMACENAMIENTO.

El PVAc y los copolímeros de acetato de vinilo- alcohol vinílico con
5 tendencia a bloque y contenido molar de unidades de alcohol vinílico menor del 30%, presentan en estado de pureza temperaturas de transición vítrea (tg) entre 39 y 44° C. La presencia de mínimas cantidades de humedad o de remanentes de solvente orgánico hacen disminuir la Tg a valores de temperatura en ocasiones iguales a la ambiental. Si esto sucede cualquier
10 polvo de estos polímeros se compactaría durante el almacenamiento a temperatura ambiente. De igual forma la molida de estos polímeros es extraordinariamente difícil, pues el calentamiento que este proceso origina en el material molido determina su compactación e incluso fusión.

Se reivindica un procedimiento para la obtención de estos polímeros en
15 polvo, utilizables en formulaciones de comprimidos producidos por proceso de compresión directa o por proceso de humectación con solvente, caracterizado por ejecutarse en dos etapas, siendo la primera la molida del polímero en molino de cuchillas o de martillos utilizando malla de agujeros entre 2,5 y 0,8 mm, y la segunda la mezcla del granulado grueso obtenido en la primera etapa
20 con excipientes farmacéuticos cristalinos de tamaño de partículas pequeño (preferentemente lactosa) o un principio activo cristalino y la molida de la mezcla en el mismo tipo de molino usando malla de tamaño de agujero entre 0,2 y 0,04 mm. Finalmente el producto molido es sometido a mezclado homogenizante.

25 El producto así obtenido presenta, si se almacena a menos de 30 ° C y protegido de la humedad, una estabilidad física adecuada y no se apelmaza en un año de almacenamiento. Aún en el caso que a causa de elevadas temperaturas ambientales (> 30° C) llegase a apelmazarse resulta fácil romper los aglomerados y pasarlo nuevamente de forma rápida por el molino, como es
30 usual hacerlo en la industria farmacéutica con las materias primas, previo a la confección de granulados.

4 EMPLEO DE POLIVINILACETATO DE MASA MOLECULAR PROMEDIO EN PESO DE 10000 A 40000 DALTONS COMO MEDIO UNICO O PRINCIPAL DE AGLUTINACION DE COMPRIMIDOS

Los agentes aglutinantes desempeñan un papel fundamental dentro de la formación de la tableta, ya que son los responsables, conjuntamente con la compresión, de suministrar las fuerzas cohesivas necesarias para que las partículas o gránulos formen la estructura sólida de agregados característicos de esta forma farmacéutica y la mantengan aún después de haber dejado de ejercerse presión sobre ella.

El polivinilacetato posee propiedades aglutinantes. Se reivindica el uso de polivinilacetato con masa molecular promedio en peso entre 10000 y 40000 daltons y bajo contenido de monómero remanente, como aglutinante en procedimientos de obtención de granulados base adecuados para utilizarse en la producción de comprimidos por compresión directa o doble compresión o de granulados contentivos de principios activos, caracterizados por:

- ser obtenidos, bien a partir de polivinil acetato en forma de polvo en mezcla íntima con lactosa u otro excipiente cristalino por humectación con acetona o etanol u otro solvente apropiado o a partir de excipientes sólidos y solución del polivinilacetato en un solvente orgánico idóneo.
- contener entre 1 y 10 % en peso de polivinilacetato.

5 EMPLEO DE POLIVINILACETATO DE MASA MOLECULAR PROMEDIO EN PESO DE 10000 A 40000 DALTONS Y DE COPOLIMEROS DE ACETATO DE VINILO - ALCOHOL VINILICO CON MENOS DE 30% MOLAR DE UNIDADES DE ALCOHOL VINILICO COMO MEDIO UNICO O PRINCIPAL DE AGLUTINACION Y CONTROL DE LA LIBERACION DE PRINCIPIOS ACTIVOS EN COMPRIMIDOS Y PELLETS

Los copolímeros cuyo uso se reivindica como constituyentes únicos o principales de matrices de control de la liberación de sustancias o principios activos ocultos se limitan a los que presentan menos de 30% de unidades monoméricas de alcohol vinílico pues copolímeros con un mayor contenido de unidades de alcohol vinílico que los antes mencionados pueden presentar cierta solubilidad en medio acuoso y de ser administrados de forma sistemática al organismo por vía oral pudieran ser parcialmente absorbidos. Es conocido

que el alcohol polivinílico puede originar trastornos renales. Además los mencionados copolímeros con contenido molar de unidades de alcohol vinílico de más de 30 % no son bien solubles en solventes orgánicos y se requeriría emplear mezclas de algunos de estos con agua, lo que hace engorroso y problemático el secado de los granulados en la industria farmacéutica.

La oclusión de un principio activo, fármaco o sustancia en general dentro de una matriz de alguno de los polímeros cuyo uso se propone, puede ocurrir por cualquiera de las siguientes vías:

a- Mediante empleo de soluciones de polímero para depositar el mismo sobre la sustancia, sólida o líquida (adsorbida o absorbida en este último caso sobre o en un soporte inerte), por evaporación posterior del solvente

b- Por mezcla íntima de polímero en polvo, acompañado o no por excipientes cristalinos, con los que se obtuviera o no un granulado, con una sustancia, principio activo o fármaco sólido o líquido soportado en el último caso sobre sólido inerte.

c- Por mezcla íntima de los sólidos, humectación con solvente (preferentemente acetona o alcohol), y secado posterior.

Los productos así obtenidos pueden ser granulados y comprimidos con adición o no de otros excipientes tales como rellenos, lubricantes etc.

Para igual humedad residual, igual composición de los demás componentes de una formulación sólida e igual contenido de polímero o copolímero, el poder retardatorio de la velocidad de liberación de los principios activos crece de la siguiente forma:

polivinilacetato < copolímeros con tendencia a bloque con bajo contenido de unidades de alcohol vinílico < copolímeros con tendencia a bloque con alto contenido de unidades de alcohol vinílico. El comportamiento descrito es inverso al de otros copolímeros compuestos por un comonomero muy hidrófilo y otro menos hidrófilo. En estos a mayor contenido del comonomero hidrófilo mayor es la velocidad de hinchamiento y de liberación de las sustancias ocluidas. En el caso de los copolímeros cuyo uso se propone, los estudios realizados demuestran que:

a- Los coeficientes de difusión del agua hacia el interior del polímero son varias veces menores para los copolímeros que para el polivinilacetato,

decreciendo en la medida que aumenta el contenido de unidades monoméricas de alcohol vinílico, dentro del rango de composición de los copolímeros cuyo uso se reivindica. La causa de esto es la probada formación de clusters de agua del polímero (Q.T. Nguyen y cols; Journal of Membrane Science, 113 (1) 137-150, 5 (1996)).

b- Las energías libres de mezcla para la fase mixta polímero- agua permiten comparar la compatibilidad de los diferentes polímeros frente al agua. Como se observa la extrapolación de las curvas de la FIG. 4 para valores de $\Delta G_m = 0$ lleva a un valor superior de contenido de agua para el copolímero que para el PVAc. 10 Puesto que para $\Delta G_m = 0$ los componentes de una fase mixta alcanzan incompatibilidad es de concluir que para los mencionados valores extrapolados ocurre una separación de fases. Estos resultados se corroboran por un experimento de hinchamiento en agua a 37 °C de una lámina rectangular de PVAc (Mw 537000 \pm 5750) perfectamente seco (0.5 g de peso y de 0.5 ± 0.0059 15 mm de espesor). Se pesó periódicamente la lámina, después de secarla superficialmente, durante un periodo de más de 40 días. En la FIG. 5 se muestra el resultado de tal experimento. Se observa una inflexión de la curva de la FIG. 5 a una concentración de agua en la fase mixta de aproximadamente 3,5%, muy cercana al valor extrapolado para $\Delta G_m = 0$ en la curva correspondiente al PVAc de 20 la FIG. 4 (3.7%).

La microscopía óptica de una lámina de PVAc sumergida en agua a 25 °C denota la formación de gólicas de agua en la fase polimérica después de un tiempo de inmersión y que estas gólicas con posterioridad disminuyen su tamaño, multiplican su número y se tocan para formar canales.

25 c- Se determinó el carácter de bloque de diferentes muestras de copolímeros, obtenidas por diferentes métodos con contenido molar de unidades de alcohol vinílico de 21, 36 y 43 %. Para ello se hizo uso de las diadas de los diferentes grupos $-\text{CH}_2-$ de la cadena del espectro de ^{13}C -RMN según (D.C.Bugada, A. Rudin ; Polymer, Vol 25 , 1759 (1984). La relación de 30 persistencia (p) tuvo valores entre 1 (copolímero estadístico) y 2,1 (copolímero con tendencia a bloque), en dependencia del método de modificación del PVAc empleado. Se determinó la distribución secuencial de las muestras, para lo

cual se implementó un método que permite relacionar la expresión que desarrolló Flory para estos fines sobre la base de las temperaturas de fusión con los datos que ofrece RMN- C^{13} (ver figura 6). En la FIG. 7 se muestra la influencia que ejerce la distribución secuencial sobre la liberación de sustancias ocluidas en una matriz de copolímero. Las curvas de la FIG. 7 corresponden a la liberación de teofilina de tabletas idénticas en contenido de polímero, demás excipientes, forma, peso y dureza. Se utilizó un disolutor ERWEKA con dispositivo de paletas, 100 rpm, y agua (900 ml) a 37° C como medio de disolución.

10 d- Haciendo uso del método de los interceptos, (W. Mannchen ; "Einfuehrung in die Thermodynamik der Mischphasen" VEB Deutscher Verlag fuer Grundstoffindustrie, Leipzig, DDR, (1965)), se determinaron los volúmenes parciales molares de las unidades monoméricas en los copolímeros de la FIG. 7 y se determinó su aditividad, tanto para el que tiene tendencia a
15 bloque como para el estadístico. A partir de estos resultados se puede casi excluir que presuntas diferencias de volumen libre ocasionen las diferencias en la difusión de sustancias ocluidas en ambos tipos de matrices.

e- En estudios realizados empleando la calorimetría diferencial de barrido (dsc) con muestras de copolímeros con contenido de unidades de alcohol vinílico menores del 25 % molar, con muestras de muy disímil historia
20 térmica se constató que la formación de microdominios cristalinos no constituye un factor de peso apreciable que pueda explicar las diferencias encontradas en la difusión de agua en el PVAc y en los copolímeros. Los termogramas de muestras de copolímero con 21% molar de VA y P=1.63 tratado a 80° C al vacío por 64 horas no mostraron picos de fusión. Lo mismo
25 ocurrió con otros tratamientos térmicos. Solo una muestra obtenida de un gel con acetato de metilo a la que se le evaporó el solvente y se trató al vacío (1mm Hg) a 60° C durante 6 horas mostró un pico de fusión (1,67 J/g) que permitió el cálculo del grado de cristalinidad alcanzado. Para ello se utilizó el valor de
30 $\Delta H_u = 7.1$ kJ/g, como el mas probable (B. Wunderlich ; Macromolecular Physics, Academic Press N.Y. <A> Vol. 3 table VIII, 6 (1980)) entre otros similares propuestos. Se obtuvo un valor de 8,64 % de las unidades de VA en forma de microdominios cristalinos, o sea el 0,9 % de la masa total del

polímero. En el caso de copolímeros con menos de 21% de VA no fue posible detectar picos de fusión en muestras sometidas a muy diferente historia térmica. En copolímeros con más de 25 % molar de alcohol vinílico resulta común la presencia de picos de fusión en los termogramas.

5 A partir de toda la información anteriormente discutida , se concluye que las diferencias observadas entre los coeficientes de difusión de agua en PVAc y en copolímeros, se deben fundamentalmente a la diferente tendencia a formar clusters, y por último que la separación en fases de la fase mixta polímero-agua, que inicialmente se forma, afecta la cinética de la sorción de agua dentro
10 de la matriz y constituye el factor de mayor influencia en la entrega hacia un medio acuoso externo de sustancias ocluidas en estas matrices poliméricas. A partir del momento en que ocurre la separación en fases comienza un proceso que termina en la formación de canales de agua dentro de la matriz que facilitan la entrega por difusión de cualquier sustancia ocluida que presente
15 solubilidad en agua.

Estos dos factores se conjugan para determinar la cinética de liberación de sustancias ocluidas en el seno de matrices constituidas por el PVAc y los copolímeros de acetato de vinilo-alcohol vinílico. Las matrices de aquellos polímeros que presenten mayor tendencia a la formación de clusters de agua y
20 mayor compatibilidad polímero - agua entregarán con mayor lentitud las sustancias que ocluyen.

Otra conclusión importante que se deriva del conocimiento del mecanismo de control de las matrices estudiadas es que la humedad o el contenido remanente de algún solvente presente en las mismas puede
25 influenciar de forma importante la velocidad de liberación de las sustancias ocluidas.

EJEMPLOS DE REALIZACION

• Primer ejemplo de realización

Obtención de polivinilacetato, de adecuada pureza e inocuidad, a escala
30 industrial

En concordancia con el proceso descrito se obtuvieron en un reactor de 250 litros, dotado de doble control de temperatura por calentamiento y muy eficiente enfriamiento, (temperatura de reacción: 80°C; etanol 95 %(100 lts.)

como solvente, 537,5 g de peróxido de dibenzoilo, tiempo de reacción 8 horas purificando y secando el producto de la forma referida en la DESCRIPCION de esta solicitud de patente, se obtuvieron 83.5 Kg de polivinilacetato (89,9% de rendimiento), con las siguientes especificaciones:

- 5 - masa molecular promedio: $M_w = 25145$ daltons $M_n = 9365$ daltons
- temperatura de transición vítrea: $37,6^\circ\text{C}$
- humedad: 0.651% en peso
- monómero residual: 0.2 ppm
- acidez referida a ácido acético: 0,24 %
- 10 - residuos de ignición: 0,0085 % en peso
- peróxido de dibenzoilo: 0,0 %

• **Segundo ejemplo de realización**

Empleo de polivinilacetato como aglutinante en una formulación de propanolol.

- 15 Se preparó un granulado utilizando polivinilpirrolidona (masa molecular promedio en peso: 25500 daltons) como aglutinante. El polímero fue mezclado con el resto de los excipientes. Se utilizó el método de granulación húmeda empleando etanol como humectante en la cantidad y durante el tiempo necesario para que el polvo se humecte y aglomere. El secado se efectuó en lecho fluidizado
- 20 hasta alcanzar una humedad residual absoluta de 1.8 %. Con este granulado se obtuvo la formulación 1 que sirve para la comparación con las formulaciones en que se utilizó PVAc.

- De igual forma que la descrita se obtuvo la Formulación 2. Se preparó el granulado utilizando polivinilacetato (masa molecular promedio en peso: $26436 \pm$
- 25 545 daltons) molido y estabilizado con lactosa. Proporción de ambos componentes: 50:50. Este PVAc estabilizado fue mezclado con el resto de los excipientes.

- La Formulación 3 se obtuvo a partir de un granulado preparado con polivinilacetato al 38 % disuelto en etanol. Esta solución se mezcló con el resto
- 30 de los excipientes y con una cantidad adicional de etanol, procediéndose después de igual forma que se describe para la Formulación 1.

En la tabla 1 se muestra la composición de las tres formulaciones

Tabla I: Formulaciones ensayadas de Propranolol.

Componentes (mg)	Form. 1 (aglut. PVP)	Form. 2 (aglut. PVAc sólido con lactosa)	Form. 3 (PVAc en solución.)
Propranolol HCL	40.00	40.00	40.00
Lactosa	35.00	35.00	35.00
Almidón de Maíz	15.00	15.00	15.00
PVP	3.00	-----	-----
PVAc	-----	3.00	2,30
Croscarmelosa sódica	3.00	3.00	6.00
Talco	3.00	3.00	6.00
Magnesio estearato	2.00	2.00	2.00
Acohol etílico μ L	42.00	43.00	43.00

5

Todas las formulaciones ensayadas se realizaron empleando la vía húmeda tradicional siguiendo el diagrama de flujo que se presenta en la figura 1.

Las características de los granulados obtenidos con las diferentes formulaciones ensayadas con propranolol se reportan en la tabla 2.

10

15

Tabla 2: Propiedades físicos - químicas y tecnológicas de los granulados.

Parámetros	Form. 1 (aglut. : PVP)	Form. 2 (Aglut. PVAc sólido con lactosa)	Form. 3 (aglut. PVAc en solución)
Densidad de vertido g/cm ³	0.43	0.43	0.44
Densidad de Asentamiento g/cm ³	0.48	0.48	0.51
Angulo de reposo grados	29.00	29.50	29.60
Velocidad de flujo g/cm ² seg	10.30	10.80	11.30
Indice de Carr %	10.40	11.30	13.70
Indice de Haussner	1.11	1.12	1.15
Diámetro medio μ m	540.00	570.00	290.00
Calidad del flujo	Continuo	continuo	continuo
Friabilidad granular %	11.60	13.50	23.70

5 Como se observa en todos los casos se alcanzaron buenas propiedades en sentido general. Los valores de Indice de Carr se encuentran por debajo del 15 % considerado como bueno, destacándose los ensayos 1 y 2 con valores excelentes, en todos los casos el Indice de Haussner es menor de 1.25. Las velocidades de flujo alcanzan valores adecuados. Los ángulos de reposo son
 10 menores de 30°. Estas propiedades garantizan buena fluidez de los granulados a través de la tolva para ser sometidos a la compresión y evitar variaciones de peso. Los granulados muestran buena resistencia mecánica con friabilidades granulares menores del 40.0 %.

Se realizó la compresión de los granulados utilizando un troquel de 6.35 mm
 15 de diámetro, plano, biselado, ranurado ajustando la máquina troqueladora para obtener tabletas según los requerimientos establecidos. En la tabla 3 se muestran las propiedades de las tabletas obtenidas.

Tabla 3: Propiedades físico mecánicas y tecnológicas de las tabletas de Propranolol.

5

Parámetros	Límites	Form. 1	Form. 2	Form. 3
masa mg	100.00 ± 5.50	103.75 ± 2.07	103.65 ± 1.58	99.31 ± 1.39
altura mm	2.50 ± 0.1	2.65 ± 0.04	2.65 ± 0.02	2.54 ± 0.02
dureza kg monsanto	4.50 ± 0.5	4.65 ± 0.31	4.50 ± 0.37	4.55 ± 0.47
Friabilidad %	< 1	0.06	0.09	0.13
HFR	> 1.5	77.50	11.25	30.76
Desintegración min.	< 15	4	7	4

Se evaluaron las tabletas después de 12 meses de estabilidad, reportándose los valores en la tabla 4 y 5.

10

Tabla 4- Propiedades físico - mecánicas y tecnológicas de las tabletas de propranolol a los 12 meses de fabricación.

Parámetros	Límites	Form. 1	Form. 2	Form. 3
Masa mg	100.00 ± 5.5	103.50 ± 1.62	103.25 ± 0.77	99.30 ± 1.22
Altura mm	2.55 ± 0.1	2.64 ± 0.03	2.65 ± 0.01	2.55 ± 0.02
Dureza kgf.	4.50 ± 0.5	4.95 ± 0.42	4.90 ± 0.52	4.93 ± 0.52
Friabilidad %	< 1	0.11	0.18	0.37
HFR	> 1.5	47.72	29.88	12.16
Desintegración min.	< 15	2	2	2
Aspecto organoléptico	Tabletas blancas,	Responde	Responde	Responde

	Con brillo.			
--	-------------	--	--	--

Tabla 5: Resultados de la evaluación química de las tabletas de propranolol a los 12 meses de fabricación.

5

Parámetros	Límites	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3
Descripción	Tabletas planas, biseladas, ranuradas de color blanco.	Responde	Responde	Responde
Identificación	En el cromatograma de la valoración debe aparecer un solo pico con un tiempo de retención que corresponda al del estándar.	Responde	Responde	Responde
Valoración %	90 -110	100.14	100.48	98.54
Disolución %	No menos del 75 % de la cantidad declarada en 30 minutos.		99.50 98.13 97.54 98.75 100.40 99.72	99.57 100.73 99.73 99.96 99.58 100.50
Desintegración	Menos de 15 minutos en agua a 37 grados.	2	2	2

Todos los resultados mostrados indican que el polivinilacetato empleado confiere adecuadas propiedades físicas a los granulados y tabletas estudiadas.

• **Tercer ejemplo de realización**

10

Obtención de copolímeros de acetato de vinilo alcohol vinílico con composición prefijada

Se realizaron varias reacciones de alcoholólisis de polivinilacetato en las que se mantuvo constante la temperatura (40° C) y las relaciones de masa de

polivinilacetato, hidróxido de sodio y etanol en la mezcla inicial de reacción. Las mencionadas relaciones fueron:

PVAC: NaOH: etanol = 25: 0.36:53,2. El PVAc se disolvió en parte del alcohol a emplear en la solución, el hidróxido de sodio en la otra parte del etanol, adicionándose a ambas soluciones una cantidad de agua tal que al unir las soluciones a la temperatura de reacción la cantidad de agua presente en la mezcla se encuentre en el rango entre 0 y 15 % de la cantidad total de solvente presente. En todas las reacciones se tomaron muestras de la mezcla de reacción a diferentes tiempos y se detuvo inmediatamente la alcoholólisis en las muestras por adición de ácido acético hasta neutralización. Se observó que el contenido de unidades de alcohol vinílico en el copolímero aislado de las diferentes muestras no se modificaba en el tiempo a partir de 20 minutos de reacción para todas las reacciones estudiadas y que el mencionado contenido depende de la cantidad de agua añadida inicialmente. Este comportamiento, así como la función que lo describe, se observa en la figura 8.

• **Cuarto ejemplo de realización**

Obtención de tabletas de teofilina diferenciadas solo en la composición de la matriz polimérica

Se confeccionaron granulados por vía húmeda a partir de soluciones de diferentes polímeros. Todos los granulados tenían igual composición:

- teofilina monohidratada 86 %
- polímero 13 %
- estearato de magnesio 1%,

y se diferenciaban solamente en la composición monomérica de los polímeros que los constituían.: polivinilacetato y copolímeros con 15, 18 y 21% molar de unidades de alcohol vinílico.

El polivinilacetato empleado presentó una masa molecular promedio en peso determinada por GPC de 25175 daltons y los copolímeros fueron obtenidos por alcoholólisis del anterior, de igual forma que se describió en el tercer ejemplo de realización.

A partir de los granulados descritos se confeccionaron 4 tipos de tabletas. Algunos de los parámetros fundamentales que caracterizan a los granulados y las tabletas se muestran en la tabla 6.

Tabla 6: Principales parámetros físicos de los granulados y tabletas

Polimero	Humedad en granulado (%)	Friabilidad (%)	Dureza (Kgf)	Peso(mg)	Altura (mm)
PVAc	1,6	0,2	>11	128,4	3,14
cop.,15%VA	1,8	0,1	>11	129,5	3,15
cop.,18%VA	1,8	0,1	>11	130,5	3,04
cop.,21%VA	0,8	0,2	>11	131,1	3,17

5 Con las diferentes tabletas se efectuaron experiencias de disolución in vitro en un disolutor Erveka T6 de 6 vasos, utilizando como medio de disolución 900 ml de ácido clorhídrico 0.1 N. , agitación por medio de paletas a 100 r.p.m. y temperatura de 37°C. De cada uno de los vasos se extrajeron muestras de 1.5 ml a intervalos y el contenido de las mismas en teofilina fue
10 determinado por espectrofotometría ultravioleta..Los perfiles de liberación obtenidos se muestran en la Figura 9. Resulta evidente la influencia que ejerce la composición monomérica de los copolímeros.

• **Quinto ejemplo de realización**

Tabletas de ácido acetilsalicílico de entrega controlada .

15 Se confeccionaron tabletas de teofilina utilizando polivinilacetato obtenido según se describe en el primer ejemplo de realización de esta solicitud de patente, como matriz controladora en forma de polvo y granulación por humectación con solvente.

Composición de la formulación:

20 -Acido acetyl salicílico 82%
-Polivinilacetato 15%
-Almidón de maíz 3%

Se confeccionaron tres lotes de 42,6 Kg con la composición descrita según el siguiente procedimiento:

1- Molido del polivinilacetato en molino en posición "martillo", baja velocidad y malla 183.

2- Se pesaron 36 Kg de ácido acetil salicílico y 6,6 Kg del polivinilacetato previamente molido, mezclándolos a continuación en mezcladora horizontal por 5 minutos.

3- Se molió la mezcla con posición "cuchilla", media velocidad, empleando malla A1.

4- Se traspasó la masa nuevamente a una mezcladora horizontal y se la humectó con 2,2-2,4 litros de acetona.

10 5- Se granuló por molino con malla 185, baja velocidad.

6- Se traspasó la masa a un lecho fluidizado y se secó a 50 ° C durante mas de 25 minutos hasta alcanzar una humedad de 0.2 %.

7- Se adicionó el almidón de maíz y se le mezcló con la masa seca en el lecho durante 3 minutos con aire frío.

15 8- Se degranuló la masa así mezclada en molino, posición cuchilla , media velocidad , empleando malla 183. Merma del proceso 2,8 % (lote 1) , 2.7% (lote 2) y 3.2% (lote 3).

9- Troquelación en troquel de media PBR. Peso de las tabletas: 732 ± 18 mg. para los tres lotes. Dureza de las tabletas: 0,5 Kgf.

20 La liberación in vitro del fármaco se efectuó en un disolutor Erweka DT-6 dotado de dispositivo de cesta, 100 rpm, a 37° C, usando bufer fosfato (PH 6,8) como medio de disolución.(900 ml). Se midió la concentración de ácido salicílico en el medio de disolución tomando muestras a diferentes tiempos, que fueron primeramente alcalinizadas y diluidas convenientemente y evaluadas a 25 continuación espectrofotométricamente a 308 nm. Al término de la liberación (12h) se pasó el contenido de cada cesta al vaso respectivo, se calentó el contenido a 90 ° C aplastando los restos de tableta con una varilla de vidrio con al que también se agitó el líquido. Después de enfriado el contenido del vaso se tomó la muestra correspondiente a la disolución total del fármaco y se evaluó 30 igual que las demás muestras. De igual forma se procedió con tabletas de ácido acetil salicílico comerciales (Bayer 8 horas) Los perfiles de liberación promedios de tres disoluciones para cada tipo de tabletas se muestran en la Figura 10.

Los resultados de un estudio farmacocinético realizado con las tabletas descritas en este ejemplo de realización efectuado en 13 humanos voluntarios adultos y no fumadores, se muestran en la figura 11. La dosis administrada fue de una tableta de 600 mg acompañada de 200 ml de agua. La cuantificación del ácido salicílico en plasma sanguíneo se efectuó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), previa desproteinización de las muestras de plasma utilizando acetonitrilo como agente desproteinizante.

• **Sexto ejemplo de realización**

Tableta de nifedipina de acción sostenida

Se preparó una formulación con la siguiente composición

Nifedipina	: 20 mg
Co (VAc=VA) 20 % Hidr.	4.2 mg
Lactosa monohidratada	4.2 mg
Celulosa microcristalina	86.4 mg
Almidón de maíz	4.0 mg
Estearato de magnesio	1.2 mg

Se empleó un copolímero molido en mezcla con lactosa (50:50). Se mezclaron todos los productos sólidos con excepción de la nifedipina, que fue disuelta en acetona caliente. La mencionada disolución fue empleada para humectar la mezcla sólida, dejándose reposar la mezcla por 5 minutos antes de ser granulada. Los parámetros medidos al granulado obtenido fueron satisfactorios, presentando un flujo continuo durante la compresión. Las tabletas presentaron una dureza de $6,8 \pm 0,3$ kgf, friabilidad de $0,16 \pm 0,01$ %, buen aspecto y estabilidad en el peso.

Se realizaron ensayos de liberación del fármaco utilizando el aparato 4 descrito en la USP XXIII, sistema de flujo abierto, velocidad de flujo 4 ml/minuto, medio de disolución; primeras dos horas solución de HCl: PH 1.2, posteriormente: bufer PH 6,8. Las muestras tomadas en diferentes tiempos se cuantificaron espectrofotométricamente a 238 nm. Los resultados del ensayo se muestran en la Fig. 12. La cinética de liberación del fármaco es muy similar a la de un producto comercial de prestigio que fue ensayado de igual forma a la descrita.

Breve descripción de las figuras:

5 FIGURA 1: Dependencia de la viscosidad con el contenido de agua ocluida a 100 °C. Masa molecular MW = 27500.

FIGURA 2: Dependencia de la viscosidad con la tensión tangencial para polímero con 5% de humedad. Temperatura 100° C Masa molecular del polímero Mw=27500.

10 FIGURA 3: Dependencia de la viscosidad con la tensión tangencial para polímero con 0.46% de humedad. Temperatura 100 ° C. Masa molecular del polímero Mw = 20500.

FIGURA 4: Energías libres molares de mezcla para las fases mixtas agua-PVAc (Δ), y agua-co (VAc-VA), con 12% molar de unidades de VA, (o), en
15 dependencia de sus composiciones.

FIGURA 5: Hinchamiento de PVAc en agua.

FIGURA 6: Distribución secuencial de dos copolímeros con contenido molar de 21 % de unidades de VA. Uno estadístico y el otro con tendencia a bloque (P= 1.63).

20 FIGURA 7: Liberación de teofilina, Tabletas 124 mg, 13% copolímero, 1% estearato de Mg.

Curva 1: copolímero estadístico con 21 % molar de unidades de V.A.

Curva 2: copolímero con tendencia a bloque con 21% molar de unidades de V.A.

25 FIGURA 8: Dependencia de la composición de los copolímeros con el contenido de agua de la mezcla de reacción.

FIGURA 9: Liberación de teofilina:

Curva 1: tableta con PVAc.

30 Curva 2: tableta con copolímero con 15 % molar de unidades de alcohol vinílico.

Curva 3: tableta con copolímero con 18 %molar de unidades de alcohol vinílico.

Curva 4: tableta con copolimero de 21 % molar de unidades de alcohol vinílico.

FIGURA 10: Perfiles de liberación:

Curva 1: Tabletas con 15 % PVAc

5 Curva 2: Bayer, 8 horas

FIGURA 11: Perfil plasmático promedio. Tabletas de ácido acetil salicílico con 15 % PVAc

FIGURA 12: Perfil de disolución de la formulación de nifedipina en el aparato 4.

10

15

20

25

30

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de obtención de polivinilacetato de masa molecular promedio
5 en peso entre 10000 y 40000 daltons, con contenidos de monómero residual menor que 2 ppm en peso y humedad inferior a 1,5 % en peso , inocuo por ingestión oral, obtenido por polimerización del vinil acetato en solución , preferentemente en etanol, o en suspensión, con uso de peróxido de dibenzoilo como iniciador, y que se caracteriza por:
 - 10 - La purificación del polímero mediante la adición a una disolución del polímero (etanólica o de otro solvente volátil) de un volumen adecuado de agua caliente, o mediante la adición de la disolución del polímero a un volumen adecuado de agua caliente ($> 80^{\circ}\text{C}$), durante un tiempo que depende de la instalación empleada, de una agitación mecánica lenta y de
15 una temperatura elevada de la masa resultante ($> 80^{\circ}\text{C}$), con opcional borboteo de una corriente de aire purificado por el seno de la mencionada masa, hasta lograr la separación del solvente por evaporación o arrastre por vapor, la descomposición del iniciador remanente, la disolución en el agua de la mayor parte del ácido benzoico resultante, así como la eliminación de la
20 mayoría del monómero residual, procediéndose finalmente a la separación del agua y de la masa semisólida de polímero húmedo.
 - el secado de la referida masa semisólida de polímero mediante calentamiento de la misma a una temperatura entre 80 y 140°C , bajo vacío (0.02 - 13 kPa) y agitación mecánica lenta, hasta que el polímero quede con un contenido de
25 humedad inferior al 1,5 % en peso y un contenido de monómero residual menor de 2 ppm.
 2. Procedimiento de obtención de copolímeros de acetato de vinilo- alcohol vinílico con menos de 30 % molar de unidades monoméricas de alcohol vinílico, mediante alcoholísis / hidrólisis alcalina, caracterizado por:
 - 30 - utilizar un alcohol, preferentemente etanol, como solvente y por el establecimiento de una proporción entre las cantidades másicas iniciales de polivinilacetato / alcohol / hidróxido alcalino dentro de los rangos que

siguiendo el mismo orden anterior se expresan en la relación 50-80 / 130-170 / 1

-la adición de agua a la mezcla inicial de reacción en cantidades tales que esta constituya entre el 4 y el 25 % del disolvente presente.

5

3. Procedimiento para la obtención de polivinilacetato y copolímeros de vinil acetato-alcohol vinílico en forma de polvos, suficientemente estables al almacenamiento y utilizables en formulaciones de comprimidos producidos por proceso de compresión directa o por proceso de humectación con
10 solvente, caracterizado por ejecutarse en tres etapas, siendo la primera la mólida del polímero en molino de cuchillas o de martillos utilizando malla de agujeros entre 2,5 y 0,8 mm, la segunda la mezcla del granulado grueso obtenido en la primera etapa con excipientes farmacéuticos cristalinos de tamaño de partículas pequeño (preferentemente lactosa) o un principio activo
15 cristalino seguida de la mólida de la mezcla en el mismo tipo de molino usando malla de tamaño de agujero entre 0,2 y 0,04 mm. y la tercera etapa el mezclado homogenizante del producto molido.

4. Polivinilacetato con masa molecular promedio en peso entre 10000 y 40000 daltons como aglutinante fundamental en procedimientos de obtención de
20 granulados base adecuados para utilizarse en la producción de comprimidos por compresión directa o doble compresión o de granulados contentivos de principios activos, caracterizados por:

-ser obtenidos, bien a partir de polivinil acetato en forma de polvo en mezcla íntima con lactosa u otro excipiente cristalino por humectación con
25 acetona o etanol u otro solvente apropiado o a partir de excipientes sólidos y solución del polivinilacetato en un solvente orgánico idóneo.

-contener entre 1 y 10 % en peso de polivinilacetato.

5. Polivinilacetato de masa molecular promedio en peso en el rango entre 10000 y 40000 daltons y copolímeros de vinil acetato - alcohol vinílico con
30 contenido molar de unidades monoméricas de alcohol vinílico menor de 30% , como aglutinantes y sustancias controladoras de la liberación de principios activos en comprimidos o pellets por vía de la formación en las referidas formas sólidas de matrices controladoras, caracterizadas por ser constituidas

fundamentalmente por los referidos polímeros (> 60 % en peso de la matriz) y porque la oclusión de un principio activo, fármaco o sustancia en general dentro de las referidas matrices se efectúa por:

5 a-empleo de soluciones de polímero para depositar el mismo sobre la sustancia sólida o líquida (adsorbida o absorbida en este último caso sobre o en un soporte inerte), por evaporación posterior del solvente

b-mecla íntima de polímero en polvo, o como granulado, con una sustancia principio activo o fármaco sólido o líquido soportado en el último caso sobre sólido inerte.

10 c- mezcla íntima de los sólidos, humectación con solvente (preferentemente acetona o alcohol), y secado posterior.

d-compresión opcional de los productos obtenidos según se describe anteriormente, con adición o no de otros excipientes tales como rellenos o lubricantes

15

20

25

30

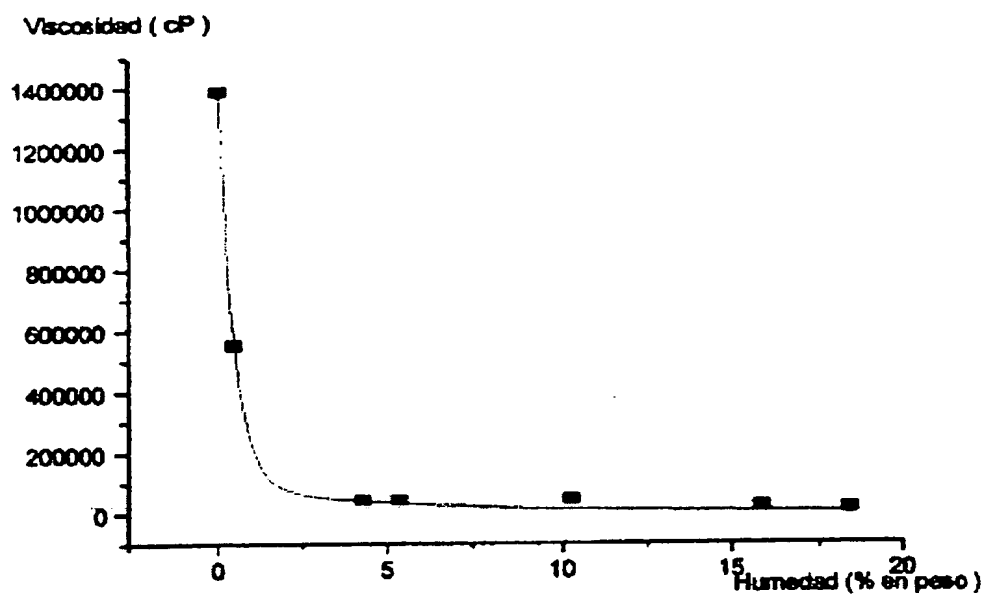


FIG. 1

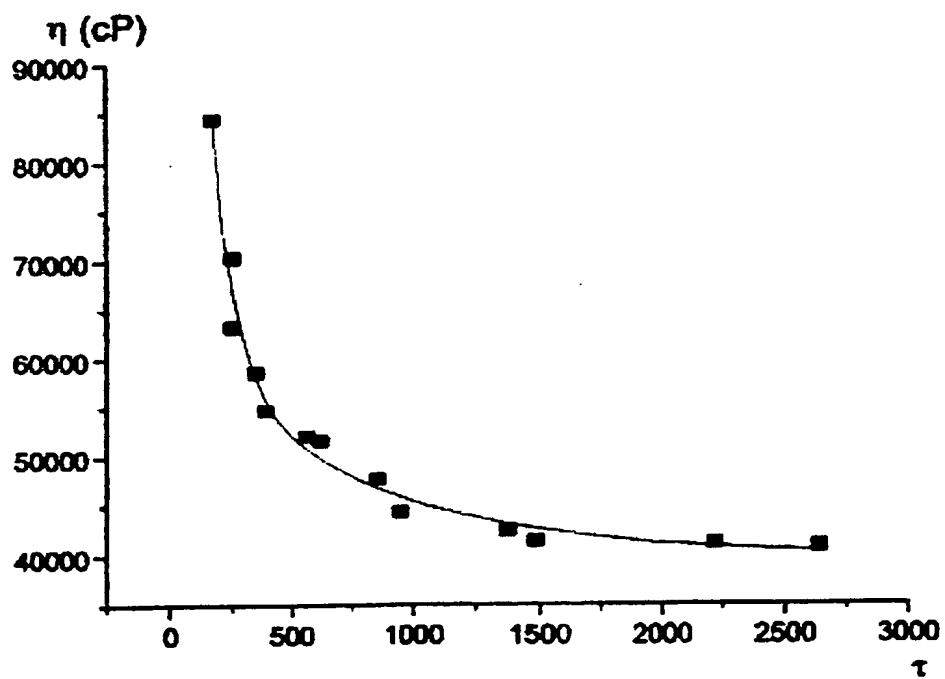


FIG. 2

THIS PAGE BLANK (USPTO)

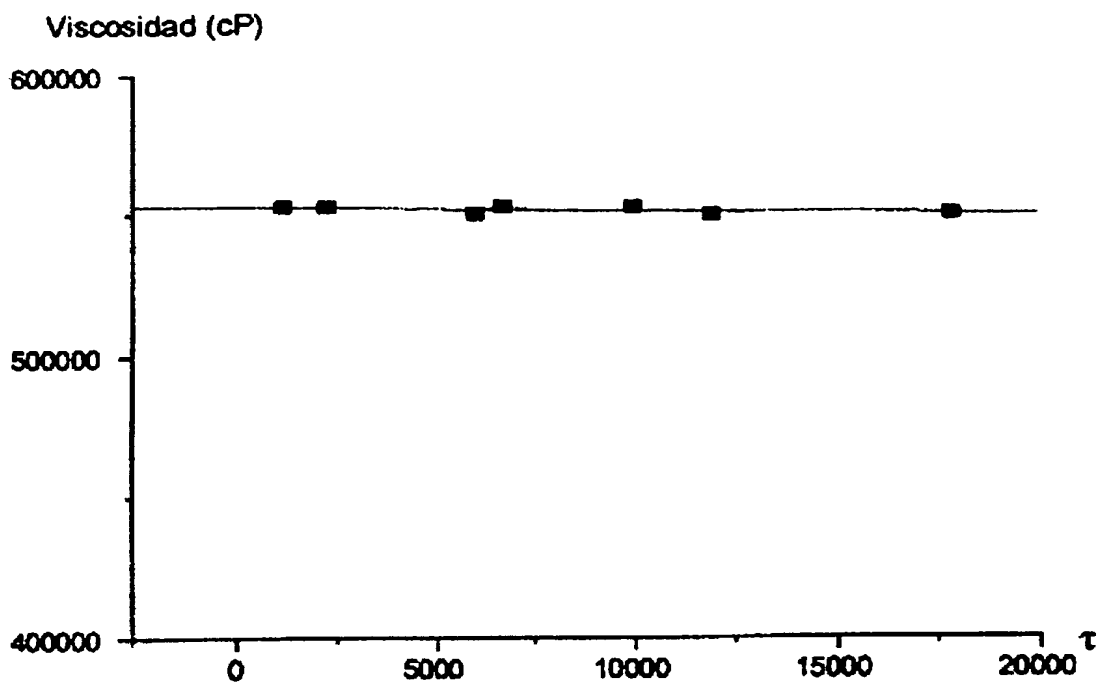


FIG. 3

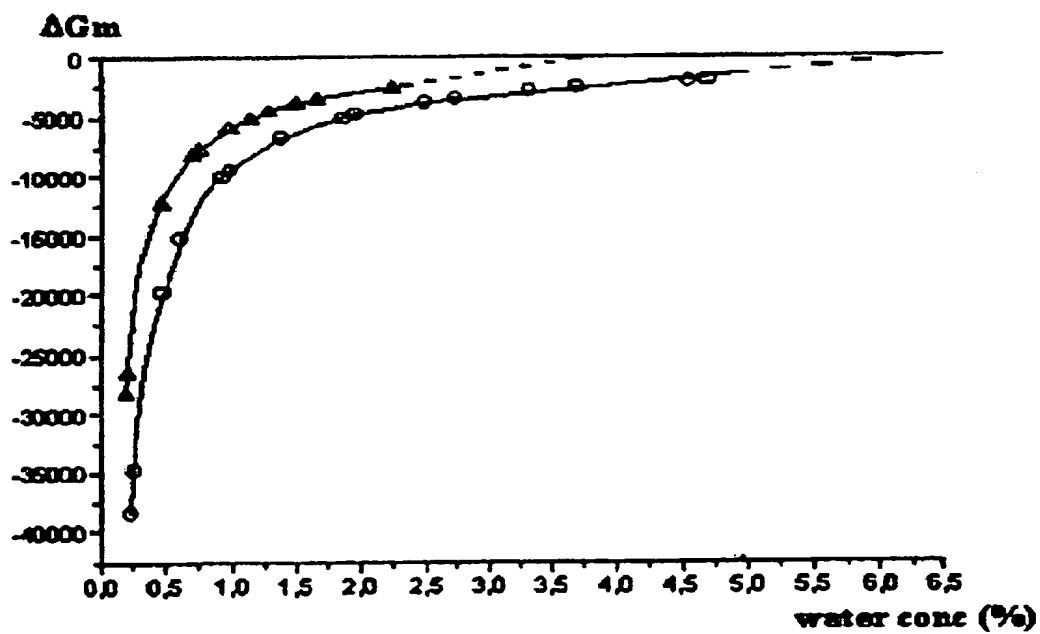


FIG. 4

THIS PAGE BLANK (USPTO)

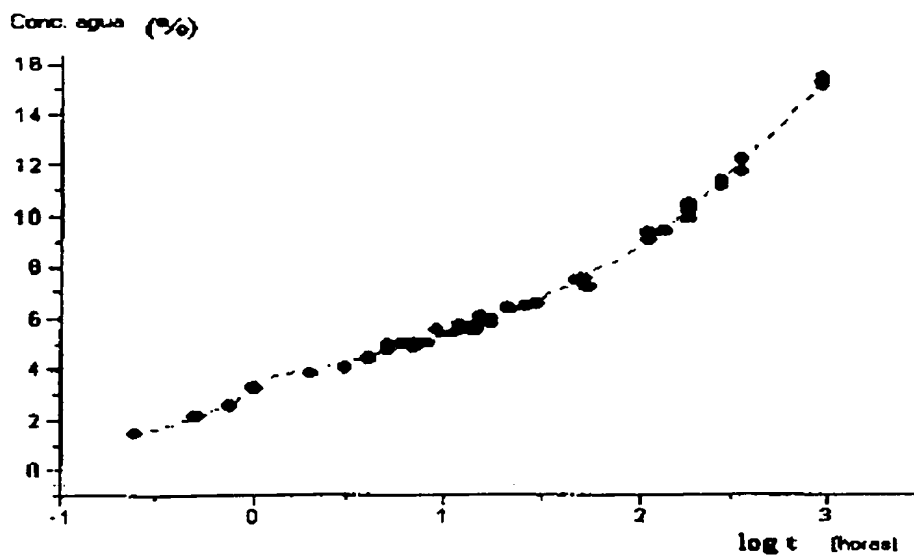


FIG. 5

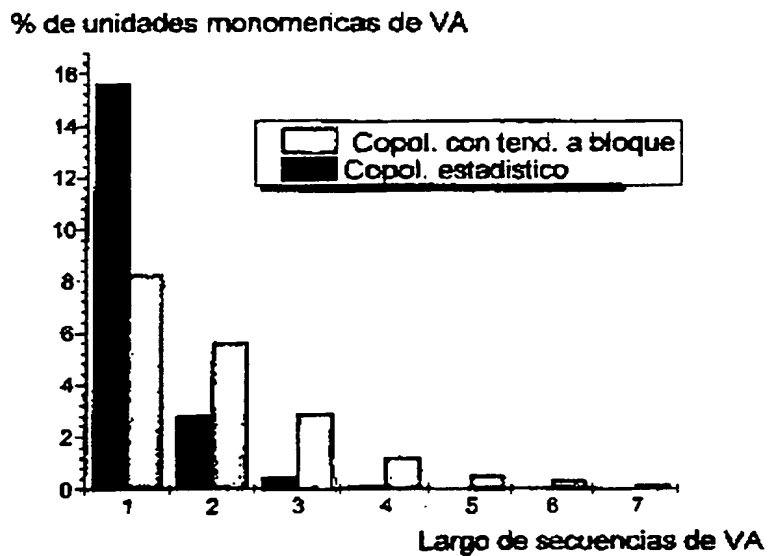


FIG. 6

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

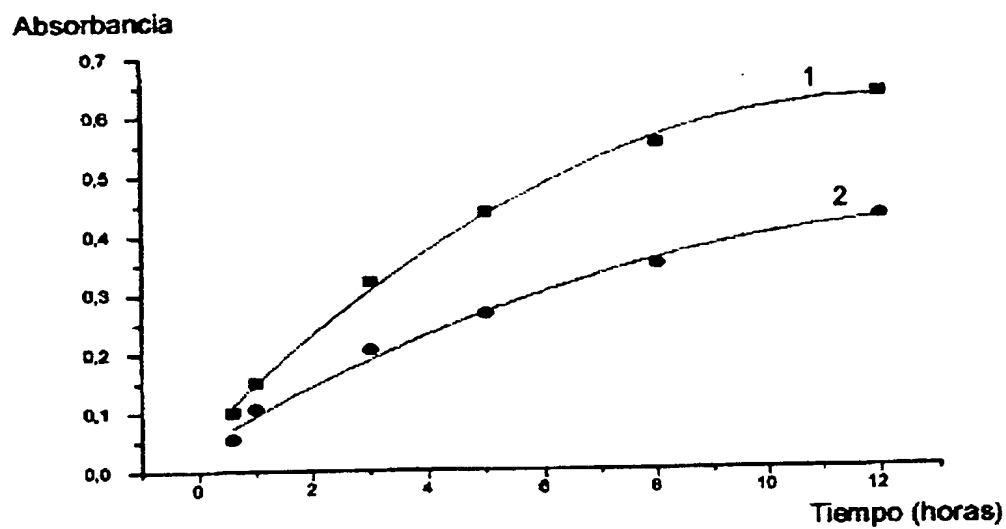


FIG. 7

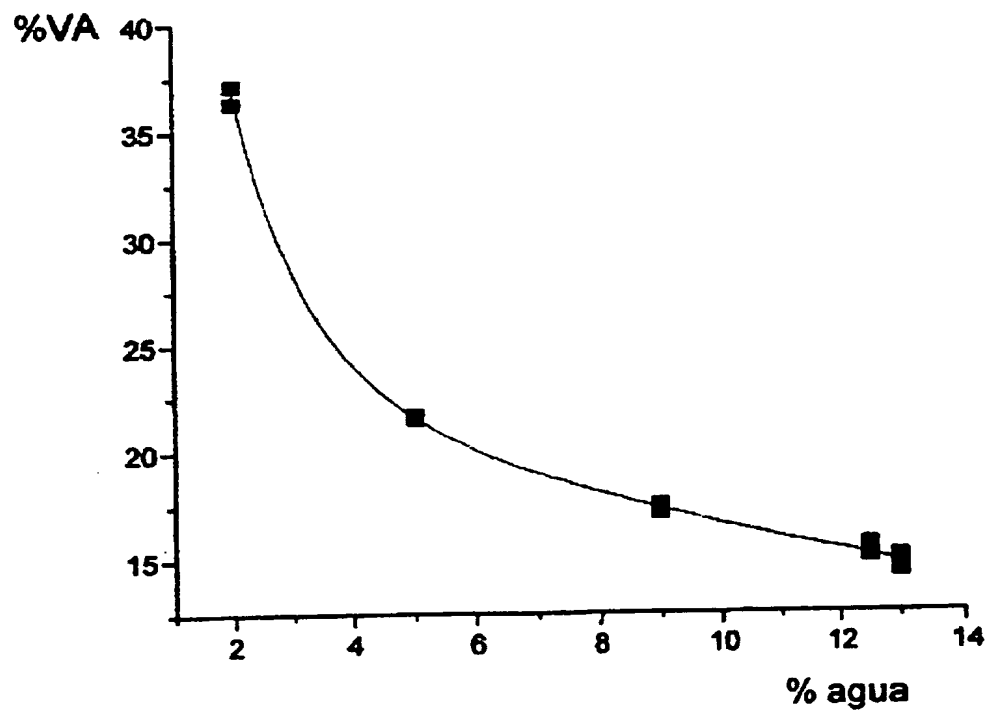


FIG. 8

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ABSORBANCIA

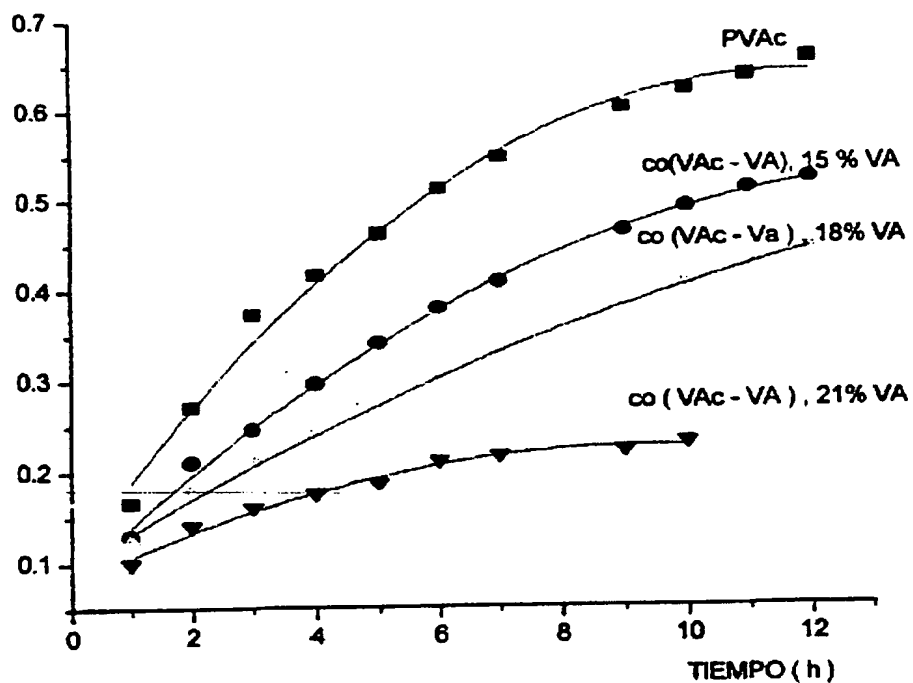


FIG. 9

%DISUELTO

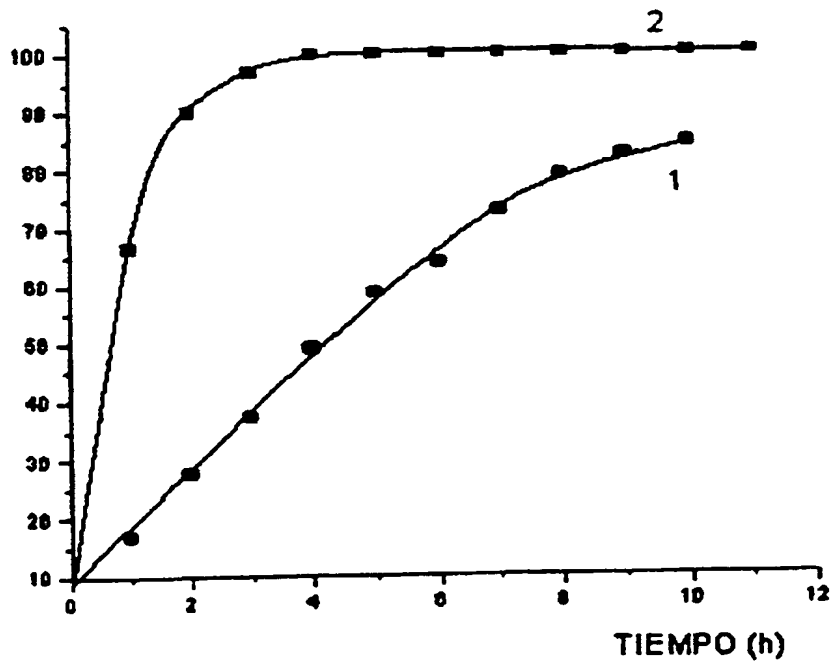


FIG. 10

THIS PAGE BLANK (USPTO)

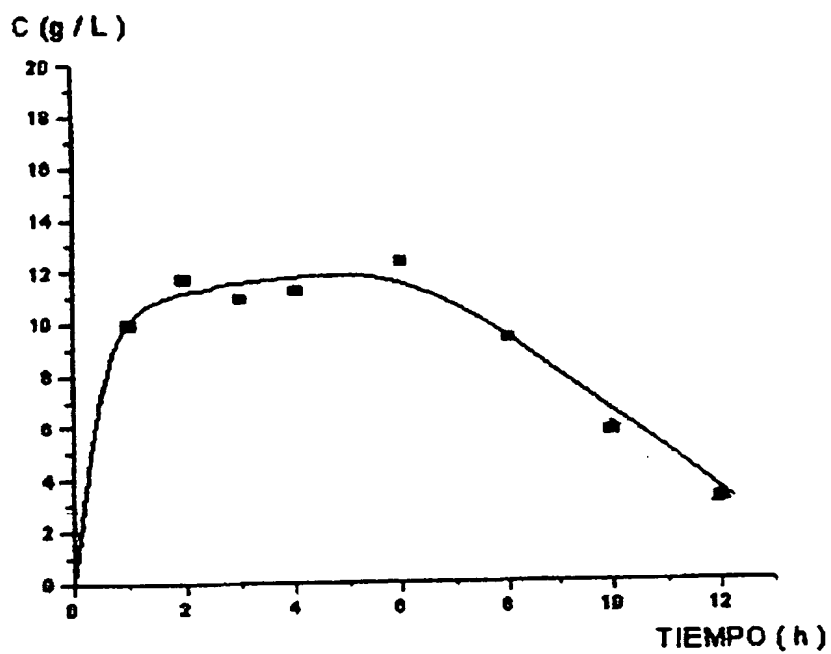


FIG. 11

Nifedipina disuelta (mg)

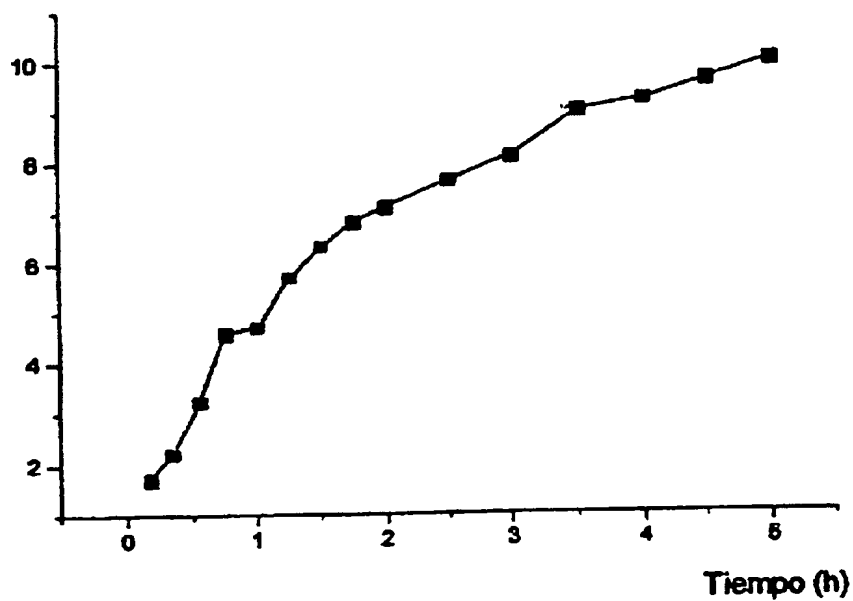


FIG. 12

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CU 99/00002

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C08F6/00 C08F6/08 C08F8/12 C08F118/08 C08F218/08
C08J3/12 A61K47/32

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C08F C08J A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 398 091 A (INST. ORCH. KHIM. AK.) 16 February 1979 (1979-02-16) claims; examples ---	1, 4, 5
A	BR 9 504 636 A (RODEIRO AMADO SILVERIO) 27 February 1996 (1996-02-27)	1
X	page 2, line 26 -page 5, line 8; claims ---	4, 5
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 198035 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A97, AN 1980-61151C XP002121759 & JP 55 092655 A (UNITIKA CHEMICAL KK), 14 July 1980 (1980-07-14)	1-5
X	abstract --- -/--	5

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 November 1999

Date of mailing of the international search report

19/11/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

DE LOS ARCOS, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/CU 99/00002

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 990 335 A (BATEMAN LINDA R ET AL) 5 February 1991 (1991-02-05) column 8, line 5 - line 30; claims -----	3
A	CU 22 199 A (CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS) 6 January 1995 (1995-01-06) cited in the application	1-5
X	page 2, column 12 -page 3, column 16; claims; examples -----	4,5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/CU 99/00002

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2398091 A	16-02-1979	DE 2830324 A GB 2003166 A,B	08-02-1979 07-03-1979
BR 9504636 A	27-02-1996	NONE	
JP 55092655 A	14-07-1980	JP 1388702 C JP 61056979 B	14-07-1987 04-12-1986
US 4990335 A	05-02-1991	CA 1322722 A DE 3871791 A EP 0359746 A HK 46497 A JP 2502720 T WO 8807366 A	05-10-1993 09-07-1992 28-03-1990 18-04-1997 30-08-1990 06-10-1988
CU 22199 A		NONE	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional N°
PCT/CU 99/00002

A. CLASIFICACION DE LA INVENCIÓN CIP 7 C08F6/00 C08F6/08 C08F8/12 C08F118/08 C08F218/08 C08J3/12 A61K47/32		
Según la clasificación internacional de patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP		
B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BUSQUEDA Documentación mínima consultada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación) CIP 7 C08F C08J A61K		
Otra documentación consultada además de la documentación mínima en la medida en que tales documentos forman parte de los sectores comprendidos por la búsqueda		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos, y cuando sea aplicable, términos de búsqueda utilizados)		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS PERTINENTES		
Categoría*	Identificación del documento, con indicación, cuando sea adecuado, de los pasajes pertinentes	N° de las reivindicaciones pertinentes
A	FR 2 398 091 A (INST. ORCH. KHIM. AK.) 16 Febrero 1979 (1979-02-16) reivindicaciones; ejemplos ---	1,4,5
A	BR 9 504 636 A (RODEIRO AMADO SILVERIO) 27 Febrero 1996 (1996-02-27) página 2, línea 26 -página 5, línea 8; reivindicaciones ---	1 4,5
X	---	---
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 198035 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A97, AN 1980-61151C XP002121759 & JP 55 092655 A (UNITIKA CHEMICAL KK), 14 Julio 1980 (1980-07-14) resumen ---	1-5 5
X	---	---
-/--		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> En la continuación del Recuadro C se relacionan documentos adicionales </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Véase el Anexo de la familia de patentes. </div> </div>		
* Categorías especiales de documentos citados:		
<p>"A" documento que define el estado general de la técnica, no considerado como particularmente pertinente</p> <p>"E" documento anterior, publicado ya sea en la fecha de presentación internacional o con posterioridad a la misma</p> <p>"L" documento que puede plantear dudas sobre reivindicación(es) de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la especificada)</p> <p>"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a un empleo, a una exposición o a cualquier otro tipo de medio</p> <p>"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada</p> <p>"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud, pero que se cita para comprender el principio o la teoría que constituye la base de la invención</p> <p>"X" documento de particular importancia; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que implique actividad inventiva cuando se considera el documento aisladamente</p> <p>"Y" documento de especial importancia; no puede considerarse que la invención reivindicada implique actividad inventiva cuando el documento esté combinado con otro u otros documentos, cuya combinación sea evidente para un experto en la materia</p> <p>"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes</p>		
Fecha en la que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional 5 Noviembre 1999		Fecha de expedición del presente informe de búsqueda internacional 19/11/1999
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado DE LOS ARCOS, E

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

ci' ional N°

PCT/CU 99/00002

C.(continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS PERTINENTES		
Categoría°	Identificación de los documentos citados, con indicación, cuando se adecuado, de los pasajes pertinentes	N° de las reivindicaciones pertinentes
A	US 4 990 335 A (BATEMAN LINDA R ET AL) 5 Febrero 1991 (1991-02-05) columna 8, línea 5 - línea 30; reivindicaciones	3
A	CU 22 199 A (CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS) 6 Enero 1995 (1995-01-06) citado en la solicitud	1-5
X	página 2, columna 12 -página 3, columna 16; reivindicaciones; ejemplos	4,5

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de la familia de patentes

Solicitud Internacional N°

PCT/CU 99/00002

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
FR 2398091 A	16-02-1979	DE 2830324 A GB 2003166 A,B	08-02-1979 07-03-1979
BR 9504636 A	27-02-1996	NINGUNO	
JP 55092655 A	14-07-1980	JP 1388702 C JP 61056979 B	14-07-1987 04-12-1986
US 4990335 A	05-02-1991	CA 1322722 A DE 3871791 A EP 0359746 A HK 46497 A JP 2502720 T WO 8807366 A	05-10-1993 09-07-1992 28-03-1990 18-04-1997 30-08-1990 06-10-1988
CU 22199 A		NINGUNO	

THIS PAGE BLANK (USPTO)